

Warfarin-gıda etkileşmesi: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi

Warfarin-food interaction: a case report and review of the literature

Mustafa Göz

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Diyarbakır

Warfarin, arteriyel ve venöz trombozların önlenmesinde kullanılan antitrombotik etkili bir ilaçtır. Beslenme ile alınan K vitamini karaciğerde sitokrom P450 enzimini inhibe ederek ilaç-gıda etkileşimine girerek warfarinin metabolizmasını etkileyebilir. Elli iki yaşında kadın hasta, akut proksimal derin ven trombozu nedeniyle warfarin tedavisi alıyordu. 7.5 mg/gün warfarin ile terapötik INR (International normalized ratio) seviyeleri sağlanmıştı. Yapılan INR kontrolünde warfarin tedavisinin etkisiz olduğu görülünce doz kademeli olarak artırılarak 20 mg/gün'e çıkıldı ancak INR değerinde yükselme görülmeince öyküsünde, warfarin etkileşimi oluşturabilecek ilaç veya gıda araştırıldı. Son iki haftadır bol miktarda roka (*Eruca Sativa L.*) tüketildiği saptandı. Rokada bulunan yüksek oranda K vitamini warfarinin metabolizmasını etkilediği düşünülerek roka alımı kesildi. Daha sonra, 5 mg/gün dozunda warfarin ile INR değeri 2.1 olarak saptandı. Tekrarlanan kontrollerde, 7.5 mg/gün warfarin ile INR'nin terapötik düzeyde seyrettiği gözlemlendi.

Anahtar sözcükler: Gıda-ilaç etkileşimi; Warfarin/farmakoloji.

Warfarin is an antithrombotic agent which is used in the prevention of arterial and venous thrombosis. Dietary vitamin K can inhibit hepatic cytochrome P450 isoenzymes, exhibit drug-food interactions and thus affect the metabolism of warfarin. Fifty two year-old female patient was on warfarin treatment due to acute proximal deep vein thrombosis. Desirable INR (International normalized ratio) was maintained by 7.5 mg/day warfarin treatment. The warfarin dose was gradually increased to 20 mg/day after INR controls exhibiting insufficient doses of warfarin. Since INR was not elevated by this dose, the possibility of a food or drug interaction was considered. The patient had consumed substantial amounts of garden rocket (*Eruca Sativa L.*) in the last two weeks. The patient was asked to cease the consumption of this food, considering its high content of vitamin K might affect the metabolism of warfarin. Subsequently, her INR value was 2.1 with a warfarin dose of 5mg/day. Her INR was maintained within therapeutic levels with a dose of 7.5 mg/day in the repeated evaluations.

Key words: Food-drug interactions; warfarin/pharmacology.

Warfarin, arteriyel ve venöz trombozların önlenmesinde kullanılan antitrombotik etkili bir ilaçtır. Uzun zamandan beri tromboembolik hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Buna karşın warfarin, birçok ilaç ve gıda ile etkileşme potansiyeline sahiptir.^[1,2] Ayrıca, warfarin tedavisi sırasında terapötik dozun ayarlanması kişiden kişiye farklılıklar göstermektedir. Bundan dolayı profesyonel sağlık çalışanları bu hastaların klinik tedavi ve takiplerinde zorluklar yaşamaktadırlar. Bu çalışmada derin ven trombozu tanısıyla takip edilen bir hastada ortaya çıkan warfarin-gıda etkileşmesini literatürlerin ışığı altında tartışmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Elli iki yaşında kadın hasta, sol alt ekstremitesinde, akut proksimal derin ven trombozu nedeniyle, Eylül 2004 tarihinden bu yana warfarin tedavisi alıyordu. 7.5 mg/gün warfarin ile INR (International normalized ratio) düzeyi (hedef doz: 2.5-3) Kasım 2004 tarihine kadar terapötik seviyelerde devam etti. Bu tarihten sonra yapılan INR kontrolünde warfarin tedavisinin etkisiz olduğu görüldü. Warfarin dozu kademeli olarak artırılarak 20 mg/gün test edildi. Buna karşın INR değerinde yükselme görülmedi. Öyküsünde, warfarin etkileşimi oluşturabilecek ilaç ve bilinen gıda alımı yoktu. Ancak son iki hafta içerisinde hastanın bitkisel tedaviye yönel-

Geliş tarihi: 14 Mart 2005 *Kabul tarihi:* 30 Nisan 2005

Yazışma adresi: Dr. Mustafa Göz, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, 21280 Diyarbakır.
Tel: 0412 - 248 80 01 *e-posta:* mustafagoz@dicle.edu.tr

diği ve günlük olarak bol miktarda roka (*Eruca Sativa* L.) tükettiği saptandı. Rokada yüksek oranda K vitamini olduğunun (100 gramında 130 µg) tespit edilmesi üzerine roka alımı kesildi. Bu dönemde DMAH (düşük molekül ağırlıklı heparin) profilaksisine geçildi. Daha sonra, 5 mg/gün dozunda warfarin tedavisi tekrar başlandı. Üç gün sonra, INR değeri 2.1 olarak saptandı. Hastanın üç aylık takibinde tekrarlanan kontrollerde, 7.5 mg/gün warfarin tedavisi ile INR'nin terapötik düzeyde seyrettiği gözlemlendi.

TARTIŞMA

Oral antikoagülanların çeşitli hastalık durumlarında klinik etkinlikleri birçok çalışmada ortaya konmuştur. Bu grup ilaçlar;

- a) Birincil ve ikincil venöz tromboembolide,
- b) Protez kalp kapağı veya atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sistemik embolide,
- c) Periferik arteriyel hastalığı olan hastalarda ve tromboembolik olaylarda,
- d) Akut miyokard infarktüsünde (Mİ),
- e) İnme ve tekrarlayan infarktüste koruyucu olarak etkilidir.^[2]

Pıhtılaşma faktörlerinden, Faktör (II, VII, IX, X) ve endojen antikoagülan protein C, S ve Z, karaciğerde, glutamat düzeyinde gama-karboksillenme ile fonksiyonel şekle dönüşür. İndirgenmiş K vitamini, bu dönüşümü sağlayan karboksilazın ko-enzimidir ve tepkime sonunda inaktif K vitamini epoksidine dönüşür. Bu inaktif form, epoksit redüktaz enzimiyle tekrar indirgenmiş K vitaminine dönüşerek aktive edilir.^[3]

Oral antikoagülanlar, epoksit redüktaz enzimini ve dolayısıyla gama-karboksilasyonu bloke ederek inaktif moleküllerin ortaya çıkmasına neden olur. Buna bağlı olarak aktif faktörlerin kan düzeyleri düşerek antikoagülan etki elde edilir.

Warfarin, kumarol türevi bir oral antikoagülandır. Amerika Birleşik Devletleri'nde sıklıkla reçete edilen 13. ilaçtır.^[4] K vitamininin etkilerini antagonize ederek etki gösterir. Etkisinin tam olarak ortaya çıkması için en az 48-72 saat gereklidir. Sodyum tuzu şeklinde kullanılır. Biyoyararlanımı %100'e yakındır. Gastrointestinal sistemden emilimi için safraya ihtiyaç vardır. Plazmada %99 oranında albümine bağlanır, bundan dolayı renal eliminasyonu yavaştır. Plazma yarılanma süresi (t_{1/2}) 36 saattir.^[5]

Warfarin tedavisi sırasında değişik derecelerde kanamalara ek olarak ürtiker, döküntü, dermatit, alopesi, ishal, deri nekrozu, pankreatit, sarılık ve ayak baş parmağında morarma (purple toe sendromu) gibi yan etkilere neden olabilir. Gebelik döneminde, özellikle gebe-

liğin ilk üç ayında kullanıldığı takdirde teratojenik etkilidir. Plasentadan geçerek hemorajilere neden olabilir. Ayrıca, protein C seviyelerini düşürerek venöz tromboz ve hemorajik infarktüs yapabilir. Antidodu vitamin K1 olup, ayrıca tedavide taze donmuş plazma (10-20 ml/kg) kullanılır.^[6]

Kronik oral antikoagülan tedavi alan hastalarda, warfarinin metabolizması ve etki mekanizması nedeniyle diyetle alınan K vitamini önemlidir (Tablo 1). Gıda içeriğindeki vitamin K oranına bağlı olarak INR seviyelerinde dalgalanmalar ortaya çıkabilmektedir. Daha da önemlisi, bu hastalarda hayatı tehdit edici kanama veya trombozlar görülebilmektedir.^[4,7,8] Vitamin K1 olarak bilinen Phylloquinone'un (filakinon) 1-10 mg/gün dozunda kullanımı warfarinin etkisini bloke eder.^[4] Yapılan bir çalışma 500 µg filakinonun warfarin metabolizmasını bozduğunu göstermiştir.^[9] Literatürde New England bölgesi, postmenopozal dönemdeki kadınlarda günlük filakinon alımı 3-2761 µg arasında değişmektedir.^[10] Her ne kadar diyetle alınması gereken K vitamini miktarı konusunda yeterli bilgi olmasa da, warfarin tedavisi alan hastalarda 65-80 µg/gün dozunda filakinon alımı önerilmektedir.^[4]

Koyu yeşil yapraklı bitkiler, örneğin; ıspanak, lahan, brokoli ve roka diyetle alınan K vitamininin temel kaynaklarıdır. Bu bitkilerin tazelikleri ve klorofil içerikleri K vitamini konsantrasyonları ile doğru orantılıdır. Ayrıca bitkinin yetiştiği bölgedeki yağış miktarı, güneş ışığı ve toprak yapısı bu oranları etkilemektedir. Buna karşın, bu doğal K vitamini kaynaklarını dondurmamak, kaynatmak, buharda veya mikrodalgada pişirmek filakinon oranlarını değiştirmez.^[4]

Zeytin, soya fasülyesi ve kanola diğer doğal filakinon kaynaklarıdır. Bitkisel yağlardaki K vitamini güneş ışığı veya floresan ışıktaki 48 saatte %50-95 oranında yıkıma uğrar. Salata sosları, margarinler ve mayonez gibi gıdalar eğer bunların yağlarından yapılmışlarsa bu gıdalarda filakinon açısından zenginleşebilir.^[4] Buna karşın yer fıstığı, mısır, fındık, antep fıstığı ve ceviz filakinon içeriği açısından fakirdirler. Ayrıca patates, havuç, turp, soğan ve sarmısak gibi köklü bitkiler de filakinon oranları düşük gıdalardır.

Genel olarak süt ve süt ürünleri ile hayvansal gıdaların filakinon içerikleri azdır. Bunun yanı sıra K vitamininden zengin yağlarla işlem görmüş et ve yumurtalar (et terbiyesi, kızartma vs.) diyetle alınan K vitamini oranlarını artırabilirler.

Warfarin-gıda etkileşmesi üç değişik formda karşımıza çıkabilmektedir. Bunlar warfarin kullanan hastanın:

1. Çok yüksek oranda K vitamininden zengin diyetle beslenmesine bağlı gelişen kazanılmış, geçici warfarin rezistansı.

Tablo 1. Gıdalardaki filakinon oranları⁽⁴⁾

Gıdalar	Servis boyutu	Filakinon oranı (µg)	Gıdalar	Servis boyutu	Filakinon oranı (µg)
Tahıl ürünleri			Ayran	200 ml	6.8
Beyaz ekmek	100 gr	1.0	Light yoğurt	200 ml	0.2
Mısır ekmeği	100 gr	4.8	Çikolatalı süt	200 ml	0.02
Makarna	250 gr	0.07	Cheddar peynir	25 gr	0.6
Pizza ve lahmacun hamuru	100 gr	22	Krem peynir	25 gr	0.8
Gözleme	200 gr	7.4	Et, tavuk, hindi		
Bisküvi	20 gr	32	Sığır eti	75 gr	0.6
Bitter-tipi kraker	20 gr	3.9	Kuzu pirzola	75 gr	3.9
Mısır gevreği	85 gr	0.01	Biftek	75 gr	1.5
Yulaf ezmesi	100 gr	0.9	Dana eti	75 gr	5.6
Patlamış mısır (yağlı)	100 gr	4.4	Tavukgöğsü	75 gr	0.01
Sebzeler			Kızartılmış tavuk	75 gr	3.8
Kuşkonmaz	100 gr	72.0	Hindigöğsü	75 gr	0.01
Pancar	100 gr	1.0	Karaciğer	75 gr	23
Brokoli	100 gr	88.0	Yumurta	50 gr	5.4
Brüksel lahanası	100 gr	225.0	Sucuk	50 gr	0.2
Lahana	100 gr	73.0	Salam	50 gr	0.7
Havuç	100 gr	12.0	Jambon	75 gr	0.01
Karnabahar	100 gr	12.0	Balık	75 gr	5.8
Kereviz	100 gr	17.0	Ton balığı	50 gr	14.0
Salatalık	50 gr	22	Mezgit	75 gr	4.4
Patlıcan	100 gr	2.8	Karides haşlama	75 gr	<0.01
Taze fasulye	100 gr	9.7	Tavuk çorbası	200 ml	0.2
Bezelye	100 gr	19.0	Pizza	200 gr	5.5
Yeşilbiber	10 gr	3.7	Balıklı sandviç	1 Sandviç	26.0
Mantar	50 gr	0.04	Kıymalı lazanya	175 gr	11.0
Bamya	100 gr	32.0	Peynirli makarna	250 gr	11.0
Yeşil soğan	100 gr	0.4	Cheeseburger	1 adet	9.0
Turp	100 gr	0.3	Hamburger	1 adet	83
Ispanak	100 gr	324.0	Yağlar ve yağlı gıdalar		
Roka	100 gr	130.0	Siyah zeytin	15 gr	0.2
Domates	100 gr	4.4	Tereyağı	30 gr	1.0
Patates	100 gr	1.5	Margarin	30 gr	4.6
Meyve ve meyve suları			Mayonez	30 gr	5.8
Elma	100 gr	2.8	Zeytinyağı	30 gr	3.9
Üzüm	100 gr	12.0	Çikolatalı puding	100 gr	0.6
Kayısı	100 gr	4.7	Fındıklı-çikolatalı kek	100 gr	8.0
Avokado	100 gr	4.3	Fındık, ceviz	25 gr	3.6
Muz	100 gr	0.3	Amerikan fıstığı	50 gr	0.1
Kavun	100 gr	0.5	Elmalı turta	100 gr	14.0
Greyfurt	100 gr	0.01	Çikolatalı kek	100 gr	8.4
Armut	100 gr	2.4	Mısır cipsi	25 gr	2.0
Ananas	100 gr	0.3	Patates cipsi	25 gr	4.1
Portakal	100 gr	0.01	Bal	100 gr	<0.01
Erik	100 gr	11.0	Sütlü çikolata	40 gr	0.2
Çilek	100 gr	22	İçecekler		
Karpuz	100 gr	0.6	Kola ve karbonatlı içecekler	200 ml	0.05
Kuru üzüm	100 gr	0.6	Diyet kola	200 ml	<0.01
Elma suyu	200 ml	<0.01	Limonata	200 ml	0.1
Şeftali suyu	200 ml	3.1	Kafeinsiz kahve	200 ml	0.05
Domates suyu	200 ml	5.6	Kahve	200 ml	0.01
Greyfurt suyu	200 ml	0.1	Çeşme suyu	200 ml	0.01
Ananas suyu	200 ml	0.8	Bira	200 ml	0.01
Portakal suyu	200 ml	0.01	Şarap	200 ml	0.01
Süt, yoğurt, peynir			Süt	200 ml	0.7
Süt	200 ml	0.7	Kaymağı alınmış süt	200 ml	0.02
Kaymağı alınmış süt	200 ml	0.02	Light süt (%2 yağ)	200 ml	0.5
Light süt (%2 yağ)	200 ml	0.5	Viski	80 ml	0.01

2. Yüksek oranda K vitamini diyetine bağlı düşük antikoagülan etki.

3. Düşük oranda K vitamini diyetine bağlı yüksek antikoagülan etki olarak sıralanabilir. Bu sınıflandırmada görüldüğü üzere warfarin gıda etkileşmesi tedavide ciddi sorunlar olarak karşımıza çıkabilir.

Franco ve ark.nın^[11] yaptıkları bir çalışma, oral anti-koagülan kullanan hastalarda diyetle alınan K vitamini oranındaki değişimler INR değerindeki dalgalanmanın birincil nedeni olduğunu göstermiştir. Pederson ve ark.^[12] ile Ovesen ve ark.^[13] yaptıkları çalışmalarda filakinon oranı yüksek olan Brüksel lahanasının antikoagülan tedaviyi olumsuz yönde etkilediğini bildirmişlerdir. Buna karşı, Karlson ve ark.^[14] tek bir öğün filakinon oranı yüksek diyetin protrombin zamanında değişiklik yapmadığını saptamışlardır.

Sağlıklı beslenme ve uzun yaşam isteği, bitkisel tedaviye yönelimi her geçen gün artırmaktadır. Bu da beraberinde potansiyel tehlikeleri getirmektedir. Sunduğumuz çalışmada görüldüğü üzere filakinon oranı yüksek roka tüketimi geçici, kazanılmış warfarin rezistansına neden olabilir. Lam ve ark.^[7] Solanaceae familyasından *Lycium barbarum* L. (Chinese wolfberry-Çin bitkisel çayı) çayının karaciğerde CYP2C9 izoenzimi etkileyerek warfarinin etkisini potansiyalize ettiğini bildirmişlerdir. Greylfurt suyunun içinde bulunan naringin'in, bağırsak duvarında ve karaciğerde ilaçların metabolizmasından sorumlu P450 enziminin CYP3A4 izoenzimini etkileyerek warfarinin etkisini potansiyalize ettiği gösterilmiştir.^[15-16] Wong ve Chan^[17] bir çalışmada Çin'de yaygın olarak kullanılan bitkisel bir ürün olan Quilinggao'nun (Geleneksel Çin tıbbında bitkisel tedavide kullanılan jöle kıvamında bir ürün) antitrombotik ve antiplatelet etkisi nedeniyle warfarinin etkisini potansiyalize ettiğini bildirmişlerdir. Carr ve ark. da^[18] vitamin K içeren multivitamin preparatlarının warfarinin etkisini inhibe edebileceğini göstermişlerdir.

Enteral ve parenteral beslenme sırasında da warfarin etkileşimini bildiren birçok yayın vardır. Camilo ve ark.^[19] 500 ml'de 154 µg filakinon içeren intravenöz lipid solüsyonun warfarinin etkisini inhibe ettiğini belirtmiştir. Benzer şekilde Penrod ve ark.^[20] enteral beslenme ile warfarin rezistansı gelişen iki olguyu rapor etmişlerdir.

Bu konuda oral antikoagülan tedavi alan hastaların tedavi ve takiplerinden sorumlu olan sağlık çalışanlarına büyük sorumluluk düşmektedir. Bu hastaların ilaç-ilaç ve ilaç-gıda etkileşmeleri konusunda yeterince bilgilendirilmeleri gerekmektedir. Couris ve ark.^[21] 160 sağlık çalışanı üzerinde yaptıkları bir çalışmada, bu konuda sağlık çalışanlarının tam ve yeterli oranda bilgi sahibi olmadıklarını göstermiştir.

Sonuç olarak, warfarin tedavisi sırasında hastaların beslenme rejimine dikkat edilmelidir. Bu grup hastaların eğitimi mutlaka sağlanmalı, olası ilaç-gıda etkileşimi konusunda bilgi sahibi edilmelidirler. Bu hastalara, diyetisyenler tarafından örnek gıda tabloları hazırlanmasının ve sağlık çalışanlarının bu konuya daha fazla önem vermelerinin faydalı olacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994; 121:676-83.
2. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003;107:1692-711.
3. Palareti G, Legnani C. Warfarin withdrawal. Pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30:300-13.
4. Booth SL, Centurelli MA. Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. *Nutr Rev* 1999; 57(9 Pt 1):288-96.
5. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119(1 Suppl):8S-21S.
6. Ginsberg JS, Crowther MA, White RA, Ortel TL. Anticoagulation therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001;;339-57.
7. Lam AY, Elmer GW, Mohutsky MA. Possible interaction between warfarin and *Lycium barbarum* L. *Ann Pharmacother* 2001;35:1199-201.
8. Bartle WR. Grapefruit juice might still be factor in warfarin response. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:676.
9. Shetty HG, Backhouse G, Bentley DP, Routledge PA. Effective reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with low dose vitamin K1. *Thromb Haemost* 1992; 67:13-5.
10. Booth SL, Sokoll LJ, O'Brien ME, Tucker K, Dawson-Hughes B, Sadowski JA. Assessment of dietary phyloquinone intake and vitamin K status in postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:832-41.
11. Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, Rohde LE. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am J Med* 2004;116:651-6.
12. Pedersen FM, Hamberg O, Hess K, Ovesen L. The effect of dietary vitamin K on warfarin-induced anticoagulation. *J Intern Med* 1991;229:517-20.
13. Ovesen L, Lydych S, Idorn ML. The effect of a diet rich in brussels sprouts on warfarin pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;34:521-3.
14. Karlson B, Leijd B, Hellstrom K. On the influence of vitamin K-rich vegetables and wine on the effectiveness of warfarin treatment. *Acta Med Scand* 1986;220:347-50.
15. Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, Spence JD. Grapefruit juice-drug interactions. 1998. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58:S831-40.
16. Lilja JJ, Kivisto KT, Backman JT, Neuvonen PJ. Effect of grapefruit juice dose on grapefruit juice-triazolam interac-

- tion: repeated consumption prolongs triazolam half-life. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:411-5.
17. Wong AL, Chan TY. Interaction between warfarin and the herbal product quilingao. *Ann Pharmacother* 2003;37:836-8.
 18. Carr ME, Klotz J, Bergeron M. Coumadin resistance and the vitamin supplement "Noni". *Am J Hematol* 2004;77:103.
 19. Camilo ME, Jatoi A, O'Brien M, Davidson K, Sokoll L, Sadowski JA, et al. Bioavailability of phylloquinone from an intravenous lipid emulsion. *Am J Clin Nutr* 1998;67:716-21.
 20. Penrod LE, Allen JB, Cabacungan LR. Warfarin resistance and enteral feedings: 2 case reports and a supporting in vitro study. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:1270-3.
 21. Couris RR, Tataronis GR, Dallal GE, Blumberg JB, Dwyer JT. Assessment of healthcare professionals' knowledge about warfarin-vitamin K drug-nutrient interactions. *J Am Coll Nutr* 2000;19:439-45.